

## POTENSI ANTIKANKER NANOPARTIKEL EKSTRAK KURKUMINOID TEMULAWAK TERHADAP SEL *LINE* KANKER SERVIKS

### *THE ANTI-CANCER POTENTIAL OF TEMULAWAK CURCUMINOIDS EXTRACTS NANOPARTICLES AGAINST CERVICAL CANCER LINE CELLS*

Riki<sup>1</sup>, Laksmi Ambarsari<sup>2,3</sup>, Waras Nurcholis<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi – Universitas 17 Agustus 1945, Jakarta 14350

<sup>2</sup>Departemen Biokimia – Institut Pertanian Bogor, Bogor 16680

<sup>3</sup>Pusat Studi Biofarmaka (PSB) Institut Pertanian Bogor – Bogor, Jawa Barat 16129

Email: riki.lecturer@gmail.com

#### ABSTRAK

Kanker serviks merupakan salah satu ancaman paling serius bagi kehidupan perempuan. Penggunaan kurkuminoid temulawak menjadi salah satu alternatif pengobatan kanker serviks karena banyak penelitian menunjukkan bahwa kurkuminoid mampu menghambat pertumbuhan berbagai jenis sel kanker. Kurkuminoid digabungkan ke dalam sistem pembawa obat nanopartikel lemak padat untuk mengatasi bioavailabilitasnya yang rendah. Nanopartikel ekstrak kurkuminoid temulawak tersalut lemak padat telah berhasil dibuat dengan ukuran partikel  $648.4 \pm 95$  nm dan nilai indeks polidispersitas 0.219. Hasil uji *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) menunjukkan nanopartikel tersebut bersifat toksik. Penelitian ini bertujuan mengetahui potensi antikanker nanopartikel ekstrak kurkuminoid temulawak terhadap sel *line* kanker serviks. Efek sitotoksik terhadap sel kanker diuji menggunakan sel HeLa dengan metode MTT. Berdasarkan hasil uji MTT, sediaan nanopartikel ekstrak kurkuminoid memiliki kemampuan penghambatan pertumbuhan sel HeLa yang lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak. Nanopartikel ekstrak kurkuminoid dapat menghambat pertumbuhan sel HeLa sebesar 93.43% pada konsentrasi 2 ppm, sedangkan ekstrak kurkuminoid dapat menghambat pertumbuhan sel HeLa sebesar 93.30% pada konsentrasi 62.5 ppm. Data ini menyarankan bahwa nanopartikel ekstrak kurkuminoid dapat menjadi kandidat potensial obat antikanker serviks.

**Kata Kunci:** kanker serviks, ekstrak kurkuminoid, nanopartikel, sel HeLa, MTT

#### ABSTRACT

*Cervical cancer is one of the gravest threats to women's lives. The use of temulawak curcuminoids to be an alternative treatment of cervical cancer because many studies show that curcuminoids able to inhibit the growth of various types of cancer cells. The curcuminoids are incorporated into a solid lipid nanoparticles drug carrier system to overcome its low bioavailability. Curcuminoids extract of temulawak loaded solid lipid nanoparticles have been successfully developed with particle size  $648.4 \pm 95$  nm and polydispersity index value of 0.219. The results of the Brine Shrimp Lethality*

*Test (BSLT) showed the nanoparticles were toxic. This study aims to determine the anti-cancer potential of temulawak curcuminoids extracts nanoparticles against cervical cancer line cells. The cytotoxic effects on cancer cells were tested using HeLa cells with the MTT method. Based on MTT test results, curcuminoids extracts nanoparticles have the ability HeLa cells growth inhibition higher than the extracts. About 93.43% HeLa cells were inhibited at a concentration of 2 ppm of the curcuminoids extracts nanoparticles, whereas about 93.30% HeLa cells were inhibited at a concentration of 62.5 ppm of the curcuminoids extracts. These data suggest that temulawak curcuminoids extracts nanoparticles could be potential candidate cervical cancer therapeutic.*

**Keywords:** *cervical cancer, curcuminoids extracts, nanoparticles, HeLa cells, MTT*

## PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan salah satu ancaman paling serius bagi kehidupan perempuan. Diperkirakan lebih dari satu juta wanita di seluruh dunia saat ini memiliki kanker serviks. Sebagian besar wanita ini belum didiagnosis, juga tidak memiliki akses terhadap pengobatan yang bisa menyembuhkannya atau memperpanjang hidup mereka. Pada tahun 2012, 528.000 kasus baru kanker serviks didiagnosis, dan 266.000 wanita meninggal karena penyakit ini, hampir 90% di antaranya berada di negara berpenghasilan rendah sampai menengah. Tanpa perhatian segera, kematian akibat kanker serviks diproyeksikan meningkat hampir 25% selama satu dekade ke depan. Kanker serviks terjadi di seluruh dunia, namun tingkat insiden tertinggi ditemukan di Amerika Tengah dan Selatan, Afrika Timur, Asia Selatan dan Asia Tenggara, dan Pasifik Barat. Kebanyakan wanita yang meninggal akibat kanker serviks, terutama di negara berkembang, berada di puncak kehidupan mereka (WHO, 2014). Untuk wilayah ASEAN, insiden kanker serviks cukup tinggi. Di Singapore sebesar 25,0 pada ras Cina; 17,8 pada ras Melayu; dan Thailand sebesar 23,7 per 100.000 penduduk. Di Indonesia, penyakit kanker serviks memiliki jumlah penderita terbanyak, yaitu lebih kurang 36%. Berdasarkan data kanker berbasis patologi di 13 pusat laboratorium patologi, diperkirakan ditemukan 40 ribu kasus baru kanker serviks setiap tahunnya (Rasjidi, 2009).

Penderita kanker serviks diterapi dengan menggunakan berbagai metode pengobatan meliputi pembedahan, radioterapi, kemoterapi, imunoterapi dan vaksinasi. Namun, masing-masing metode tersebut memiliki keterbatasan. Radioterapi misalnya menjadi salah satu rujukan medis yang dinilai efektif untuk mengobati penderita kanker serviks, tetapi hanya terbatas pada tumor ukuran kecil karena penggunaan dosis yang lebih besar dapat mengakibatkan kerusakan pada jaringan normal (Nakano *et al.*, 2010). Kemoterapi dapat bersifat toksik pada jaringan normal dan menimbulkan resistensi sel kanker (Davis *et al.*, 2003). Sementara vaksinasi cukup mahal dan terbatas sehingga

sulit diterapkan diseluruh negara (Goldie *et al.*, 2005). Akhir-akhir ini, penggunaan bahan alam sebagai obat alternatif menjadi perhatian karena lebih murah, melimpah dan relatif lebih aman.

Temulawak merupakan tanaman obat yang telah lama dikenal sebagai obat tradisional untuk menyembuhkan berbagai macam penyakit seperti gangguan hati, sembelit, diare, disentri, gangguan lambung, wasir dan gangguan kulit (Hwang *et al.*, 2000). Efek pengobatan ini tidak terlepas dari kandungan senyawa bioaktif temulawak seperti ekstrak kurkuminoid (Cahyono *et al.*, 2011). Ekstrak kurkuminoid berperan pada penampakan warna kuning tanaman temulawak yang terdiri atas tiga komponen utama yaitu kurkumin, demetoksikurkumin, and bisdemetoksikurkumin (Mishra, 2009). Ekstrak kurkuminoid memiliki efek farmakologis antara lain antidiemensi (Lim *et al.*, 2001), antiinflamasi (Banerjee *et al.*, 2003), antialergi (Matsuda *et al.*, 2004), antioksidan (Jayaprakasha *et al.*, 2006), dan antikanker (Piantino *et al.*, 2009). Kurkumin sebagai komponen ekstrak kurkuminoid diketahui memiliki aktivitas antikanker pada berbagai jenis sel kanker diantaranya kanker pankreas (Ari *et al.*, 2006), kanker ovarium (Lin *et al.*, 2007), kanker payudara (Chiu *et al.*, 2009), dan kanker kolon (Carrol *et al.*, 2011). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa bisdemetoksikurkumin mampu menekan proliferasi sel kanker payudara (Li *et al.*, 2013). Kombinasi komponen bioaktif dapat memberikan efek sinergis sehingga pemanfaatan ekstrak kurkuminoid sebagai obat antikanker sangat menjanjikan. Kendala yang dihadapi dalam aplikasi medis ekstrak kurkuminoid adalah kelarutannya yang rendah dan cepat dimetabolisme sehingga bioavailabilitasnya sangat rendah (Anand *et al.*, 2007). Oleh karena itu, perlu dilakukan upaya untuk mengatasi masalah ini diantaranya dengan menggabungkan ekstrak kurkuminoid ke dalam sistem pembawa nanopartikel lemak padat (Waghmare *et al.*, 2012). Nanopartikel lemak padat memiliki sejumlah keunggulan sebagai sistem pembawa obat seperti tolerabilitas dan biodegradasi yang baik, bioavailabilitas tinggi, penargetan yang efisien, dan mudah dipreparasi (Pang *et al.*, 2009).

Baru-baru ini, kami telah berhasil membuat nanopartikel ekstrak kurkuminoid temulawak tersalut lemak padat dengan ukuran partikel  $648.4 \pm 95$  nm dan nilai indeks polidispersitas 0.219. Hasil uji *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) menunjukkan bahwa nanopartikel tersebut bersifat toksik sehingga memiliki potensi sebagai antikanker. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui potensi antikanker nanopartikel ekstrak kurkuminoid temulawak terhadap sel *line* kanker serviks dengan metode MTT.

## BAHAN DAN METODE

### Bahan

Bahan uji yang digunakan berupa nanopartikel ekstrak kurkuminoid temulawak tersalut lipid padat. Ekstrak kurkuminoid diperoleh dari hasil maserasi simplisia temulawak Ciemas dengan menggunakan etanol 96% kemudian fraksinasi cair-cair dengan n-heksan. Nanopartikel ekstrak kurkuminoid temulawak dipreparasi dengan metode homogenisasi kecepatan tinggi dan ultrasonikasi. Nanopartikel dikarakterisasi menggunakan Particle Size Analyzer (PSA), spektrofotometer UV-Vis, *Transmission Electron Microscopy* (TEM) dan telah menunjukkan ukuran partikel  $648.4 \pm 95$  nm, nilai indeks polidispersitas 0.219, efisiensi penjerapan 29.8% serta ukuran nanopartikel yang cukup seragam.

### Kultur sel Hela (Sari, 2012; Azarifar *et al.*, 2015)

Sel HeLa dikultur pada media RPMI 1640 yang ditambahkan dengan 10% *Fetal Bovine Serum* (FBS), 100 U/mL penisilin dan 100 µg/mL dalam 5% CO<sub>2</sub>, suhu 37°C dengan kelembapan udara 95% selama 2 minggu. Media kultur diganti dua kali seminggu sampai konfluensi tercapai. Setelah konfluensi 80-90%, sel-sel tersebut dipanen dengan Trypsin-EDTA dan dikultur dalam plate biakan 96 sumur untuk perlakuan dengan sampel dengan variasi konsentrasi yang berbeda.

### Uji proliferasi sel HeLa (Sari 2012; Azarifar *et al.*, 2015)

Sel HeLa ditumbuhkan dalam medium penumbuh yang terdiri dari campuran RPMI, FBS, penisilin, dan streptomisin dengan konsentrasi 5000 sel dalam 100 µL media pada suhu 37°C sampai konfluensi tercapai. Sel yang telah mencapai konfluensi 80-90% (24 jam) dimasukkan ke dalam plate biakan 96 sumur (*96 wells tissue culture plate*) kemudian ditambahkan sampel uji sebanyak 100 µL/sumur dengan tiga kali pengulangan, lalu diinkubasi pada suhu 37°C selama 48 jam. Sampel yang diujikan berupa nanopartikel dan ekstrak kurkuminoid masing-masing dengan konsentrasi 2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.625 ppm. Setelah 48 jam, reagen MTT (5 mg/mL) ditambahkan sebanyak 10 µL per sumur dan diinkubasi kembali pada suhu 37°C selama 4 jam. Kristal formazan yang terbentuk dilarutkan dengan penambahan HCl 0.1 N dalam isopropanol. Pembacaan nilai absorbansi dilakukan pada panjang gelombang 595 nm.

### Analisa Data

Data absorbansi yang diperoleh dikonversikan dalam bentuk persen penghambatan berdasarkan persamaan berikut:

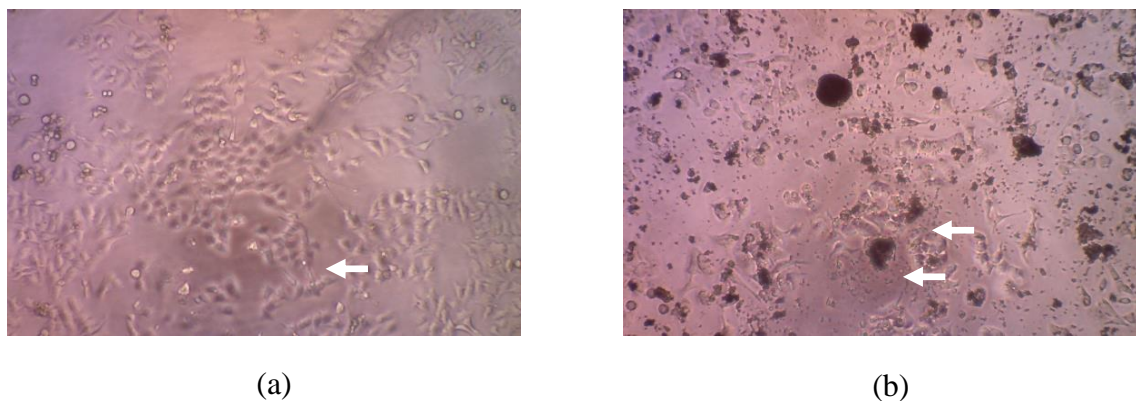
$$\% \text{ Penghambatan} = \left( \frac{\text{OD kontrol sel} - \text{OD perlakuan}}{\text{OD kontrol sel}} \right) \times 100\%$$

Data yang diperoleh diolah menggunakan grafik regresi linier untuk mengetahui pengaruh perlakuan nanopartikel ekstrak kurkuminoid temulawak terhadap inhibisi sel HeLa.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

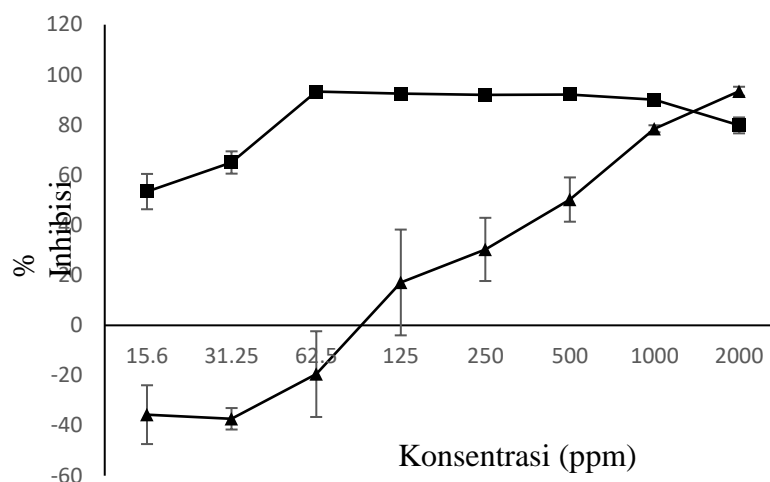
### Hasil

Uji sitotoksik dilakukan untuk melihat kemampuan nanopartikel dan ekstrak kurkuminoid dalam menghambat pertumbuhan sel HeLa dengan menggunakan metode MTT. Dari morfologi sel HeLa dapat diketahui adanya efek toksik yang ditimbulkan oleh sampel uji. Morfologi sel diamati melalui mikroskop (Gambar 1). Sel-sel yang hidup dan yang mati dapat dibedakan berdasarkan bentuknya. Sel-sel yang hidup tampak melekat di bagian permukaan media tumbuh, saling menempel, dan bentuknya jelas sebagaimana bentuk sel epitel. Sedangkan sel-sel yang telah mengalami penghambatan dan mati tampak lepas dari permukaan media tumbuh, tidak saling menempel dan tampak terdegradasi.



Gambar 1. Sel HeLa (a) Tanpa perlakuan (b) Perlakuan dengan nanopartikel

Pada uji MTT, tingkat kematian sel HeLa oleh perlakuan sampel dapat diketahui berdasarkan nilai *Optical Density* (OD). Perlakuan sampel terhadap sel pada berbagai variasi konsentrasi dilakukan sebanyak tiga kali ulangan kemudian nilai OD ditentukan rata-ratanya. Nilai rata-rata *Optical Density* (OD) kemudian dikonversi menjadi persen inhibisi dan disajikan dalam bentuk grafik (Gambar 2).



Gambar 2 Grafik hubungan konsentrasi sampel dengan persentase inhibisi sel HeLa. —■— Ekstrak, —▲— Nanopartikel ekstrak kurkuminoid

## Pembahasan

Metode MTT didasarkan pada prinsip kolorimetri. Dalam sel hidup, senyawa MTT yang berwarna kuning dan larut air akan direduksi oleh enzim mitokondrial reduktase membentuk formazan berwarna biru yang tidak larut air. Intensitas warna biru yang terbentuk berbanding lurus dengan jumlah sel hidup yang aktif melakukan metabolisme. Kadar dari formazan ditetapkan secara spektrofotometrik dengan panjang gelombang 595 nm (Mosmann, 1983). Hasil pengukuran serapan berdasarkan uji MTT menunjukkan adanya aktivitas penghambatan pertumbuhan sel HeLa akibat pengaruh paparan sampel. Aktivitas penghambatan tertinggi oleh perlakuan sediaan nanopartikel pada konsentrasi 2000 ppm dengan persentase inhibisi 93.43%, sedangkan oleh ekstrak pada konsentrasi 62.5 ppm dengan persentase inhibisi 93.30%. Jika dikonversi berdasarkan konsentrasi ekstrak, maka aktivitas penghambatan tertinggi oleh perlakuan nanopartikel pada konsentrasi 2 ppm sedangkan oleh ekstrak pada konsentrasi 62.5 ppm. Ini menunjukkan bahwa kemampuan nanopartikel ekstrak kurkuminoid dalam menghambat pertumbuhan sel HeLa lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak, sejalan dengan hasil uji *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) yang menunjukkan nanopartikel lebih toksik dibandingkan dengan ekstrak. Hal ini disebabkan nanopartikel dapat masuk ke dalam sel membawa ekstrak kurkuminoid dengan mekanisme endositosis. Nanopartikel diproses melalui interaksi spesifik antara permukaan nanopartikel dan reseptor permukaan sel yang selanjutnya mengaktifkan berbagai jalur pensinyalan. Selain mekanisme endositosis, nanopartikel juga dapat masuk ke dalam sel melalui penetrasi bilayer pasif. Kemampuan nanopartikel untuk melekat dan melewati membran sel bergantung pada karakteristik fisikokimianya berupa ukuran, komposisi dan muatan permukaannya. Nanopartikel yang ukurannya kecil (< 200 nm) mudah melewati membran sel, sedangkan yang berukuran besar dapat melewati membran dengan

menginduksi deformasi membran sel (Tsuda *et al.*, 2015). Komposisi dan muatan partikel mempengaruhi pengambilan partikel. Partikel yang hidrofob akan diabsorpsi lebih cepat daripada partikel yang permukaannya bersifat hidrofil. Meningkatkan hidrofobisitas partikel menambah permeabilitas melalui mukus tetapi mengurangi translokasi melalui dan melintasi sel absorpsi. Karena itu, kesetimbangan sifat hidrofil-lipofil optimum merupakan sifat yang perlu dimiliki matriks penyusun nanopartikel (Bhardwaj & Kumar, 2006).

Gambar 2 merupakan grafik hubungan antara konsentrasi sampel dan persentase inhibisi terhadap sel HeLa. Pada perlakuan dengan nanopartikel, terdapat nilai persentase inhibisi yang negatif yaitu pada konsentrasi 15.6 ppm sampai 62.5 ppm. Artinya, tingkat pertumbuhan sel perlakuan lebih tinggi dibandingkan sel kontrol. Hal ini disebabkan pembacaan absorbansi oleh spektrofotometer dipengaruhi warna zat bioaktif. Berdasarkan kurva tersebut juga diketahui bahwa terdapat perbedaan kecenderungan aktivitas penghambatan pertumbuhan sel antara sediaan nanopartikel dengan ekstrak. Sediaan nanopartikel menunjukkan aktivitas penghambatan pertumbuhan sel meningkat seiring dengan bertambahnya konsentrasi sampel. Pertambahan jumlah konsentrasi akan meningkatkan jumlah senyawa sehingga tingkat toksisitas semakin meningkat. Pada perlakuan terhadap ekstrak, terjadi peningkatan penghambatan pertumbuhan sel sampai pada konsentrasi 62.5 ppm kemudian cenderung konstan pada konsentrasi yang lebih tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi penghambatan maksimum ekstrak terhadap pertumbuhan sel HeLa pada konsentrasi 62.5 ppm.

Mekanisme penghambatan ekstrak kurkuminoid temulawak terhadap sel HeLa belum diketahui. Namun, penelitian menunjukkan bahwa kurkumin sebagai salah satu komponen ekstrak kurkuminoid temulawak sangat berperan dalam meregulasi aktivitas jalur NF- $\kappa$ B dan Akt pada sel HeLa yang memicu terjadinya proses apoptosis dan menghambat proliferasi sel (Sreekanth *et al.*, 2011). Mekanisme lain yang mungkin adalah menghambat aktivitas telomerase. Sel kanker serviks yang diinfeksi HPV diketahui mengekspresikan onkogen E6. Protein E6 menstimulasi aktivitas enzim telomerase (DeFilippis *et al.*, 2003). Ramachandran *et al.* (2002) melaporkan bahwa kurkumin mampu menghambat aktivitas telomerase pada sel kanker payudara MCF-7. Kurkumin juga diketahui menghambat aktivitas telomerase pada sel neuroblastoma manusia (Aravindan *et al.*, 2011). Hal ini juga didukung hasil simulasi docking yang menunjukkan kurkumin memiliki interaksi dengan kestabilan yang baik terhadap enzim 12-lipoksigenase yang berperan pada proses inflamasi (Syahputra, 2014).

## KESIMPULAN

Ekstrak kurkuminoid temulawak terbukti mampu menghambat pertumbuhan sel HeLa. Aktivitas penghambatan tertinggi oleh ekstrak kurkuminoid terjadi pada konsentrasi 62.5 ppm yaitu sebesar 93.30%. Penggabungan ekstrak kurkuminoid ke dalam bentuk nanopartikel lipid padat dapat meningkatkan aktivitas sitotoksiknya

terhadap sel HeLa. Nanopartikel dapat menghambat pertumbuhan sel HeLa dengan aktivitas tertinggi pada konsentrasi 2 ppm yaitu sebesar 93.43%.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini didanai oleh Hibah Penelitian Batch I Program Penelitian Riset Andalan Perguruan Tinggi dan Industri (RAPID) tahun anggaran 2015 nomor: 083/SP2H/PL/Dit.Litabmas/II/2015 yang diketuai Prof. Dr. Ir. Latifah K. Darusman, MS.

### DAFTAR PUSTAKA

- Anand, P. Kunnumakkara, A.B. Newman, R.A. Aggarwal, B.B. 2007. Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Mol Pharm*, 4:7–18.
- Aravindan, N., Veeraraghavan, J., Madhusoodhanan R, Herman T, Natarajan M. 2011. Curcumin regulates low-linear energy transfer  $\gamma$ -radiation-induced NF- $\kappa$ B-dependent telomerase activity in human neuroblastoma cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 79(4):1206–1215.
- Ari, S.L., Starr, A., Vexler, A., Karaush, V., Loew, V., Greif, J., Fenig, E., Aderka, D., Yosef, B.R. 2006. Inhibition of pancreatic and lung adenocarcinoma cell survival by curcumin is associated with increased apoptosis, down-regulation of cox-2 and EGFR and inhibition of Erk1/2 activity. *Anticancer Research*, 26: 4423-4430.
- Azarifar, Z., Mortazavi, M., Farhadian, R., Parvari, S., Roushnadeh, A.M., 2015. Cytotoxicity Effects of Aqueous Extract of *Purtulaca oleracea* on HeLa Cell Line. *Pharmaceutical Sciences*, 21:41-45.
- Banerjee, M., Tripathi, L.M., Srivastava, V.M., Puri, A., Shukla, R. 2003. Modulation of inflammatory mediators by ibuprofen and curcumin treatment during chronic inflammation in rat. *Immunopharm. Immunotox*, 25:213–224.
- Bhardwaj, V., and Kumar, M.N.V.R. 2006. Nanoparticle technology for drug delivery; Polymeric nanoparticles for oral drug delivery. New York: Taylor and Francis Group. E-book. [http://ajprd.com/download ebooks\\_pdf/49.pdf](http://ajprd.com/download ebooks_pdf/49.pdf).
- Cahyono, B., Huda, M.D.K., Limantara, L. 2011. Pengaruh proses pengeringan rimpang temulawak (*curcuma xanthorrhiza roxb*) terhadap kandungan dan komposisi ekstrak kurkuminoid. *Reaktor*, 13(3):165-171.
- Carroll, R.E. Richard, V., Benya, Turgeon, D.K., Vareed, S., Neuman, M., Rodriguez, L., Kakarala, M., Philip, M., Carpenter., McLaren, C., Frank, L., Meyskens, Jr., Brenner, D.E. 2011. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer Prev Res*, 4(3):354–64.
- Chiu, T.L., and Su, C.C. 2009. Curcumin inhibits proliferation and migration by increasing the Bax to Bcl-2 ratio and decreasing NF- $\kappa$ Bp65 expression in breast cancer MDA-MB-231 cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 23:469-475.
- Davis, J.M., Navolonic, P.M., Weinstein, C.R., Steelman, L.S., Hu, Konovlepa, M., Blagosklonny, M.V., and McCubrey, J.A. 2003. Raf-1 and Bcl-2 induce distinct



- dan commn pathway that contribute to cancer drug resistance. *Clinical Cancer Research*, 9:1161-1170.
- DeFillippis, R.A., Goodwin, E.C., Wu, L., DiMaio, D. 2003. Endogenous human papillomavirus E6 and E7 proteins differentially regulate proliferation, senescence, and apoptosis in HeLa cervical carcinoma cells. *J Virol*, 77(2):1551-1563.
- Goldie, S.J., Kuhn, L., Denny, L. 2005. Policy Analysis of Cervical Cancer Screening Strategies in Low Resource Seetings: Clinical Benefits and Cost Effectiveness, 285: 3107-115.
- Goodwi, E.C., and DiMaio, D. 2000. Repression of human papillomavirus oncogenes in HeLa cervical carcinoma cells causes the orderly reactivation of dormant tumor suppressor pathways. *Biochem*, 97(23):125-136.
- Hwang, J., Shim, J., Pyun, Y. 2000. Antibacterial activity of xanthorrhizol from curcuma xanthorrhiza against oral pathogens. *Fitoterapia*, 71: 321-323.
- Jayaprakasha, G.K., Rao, L.J., Sakariah, K.K. 2006. Antioxidant activities of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. *Food chem*, 98: 720-724.
- Li, Y., Gao, J., Zhong, Z., Hoi, P., Lee, S.M., Wang, Y. 2013. Bisdemethoxycurcumin suppresses MCF-7 cells proliferation by inducing ROS accumulation and modulating senescence-related pathways. *Pharm Reports*, 65:700-709.
- Lim, G.P., Chu, T., Yang, F., Beech, W., Frautschy, S.A., Cole, G.M. 2001. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an alzheimer transgenic mouse. *J. Neurosci*, 21:8370-7.
- Lin, Y.G., Kunnumakkara, A.B., Nair, A., Merritt, W.M. Han, L.Y., Pena, G.N.A., Kamat, A.A., Spannuth, W.A., Gershenson, D.M., Lutgendorf, S.K., Aggarwal, B.B., Sood, A.K. 2007. Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor- $\kappa$ B pathway. *Clin Cancer Res*, 13(11):3423-3430.
- Matsuda, H., Tewtrakul, S., Morikawa, T., Nakamura, A. 2004. Anti-allergic principles from thai zedoary: structural requirements of curcuminoids extracts for inhibition of degranulation and effect on the release of TNF- $\alpha$  and IL-4 in RBL-2H3 cells. *Bioorg. Medicinal Chem*, 12:5891-5898.
- Mishra, P. 2009. Isolation, spectroscopic characterization and molecular modeling studies of mixture of curcuma longa, ginger and seeds of fenugreek. *IJPR*, 1(1):79-95.
- Mosmann, T. 1983. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J.Immunol.Methods*, 65: 55-63.
- Nakano, T., Ohno, T., Ishikawa, H., Suzuki, Y., and Takashi, T. 2010. Current advancement in radiation therapy for utarine cervical cancer. *Journal Radial Res*, 51(1): 1-8.

- Pang, X., Cui, F., Tian, J., Chen, J., Zhou, J., Zhou, W. 2009. Preparation and Characterization of Magnetic Solid Lipid Nanoparticles Loaded with Ibuprofen. *Asian Journal of Pharmaceutical Science*, 4:32–37.
- Piantino, C.B., Salvadori, F.A., Ayres, P.P., Kato, R.B., Srougi, V., Leite, K.R., Srougi M. 2009. An Evaluation of the Anti-neoplastic Activity of Kurkumin in Prostate Cancer Cell Lines. *International Braz J Urol*, 3(35): 354-361.
- Ramachandran, C., Fonseca, H.B., Jhabvala, P., Escalon, E.A., and Melnick, S.J. 2002. Curcumin inhibits telomerase activity through human telomerase reverse transcriptase in MCF-7 breast cancer cell line. *Cancer Lett*, 184: 1-6.
- Rasjidi, I. 2009. Epidemiologi Kanker Serviks. *Indonesian Journal of Cancer*, 3(3) :103-108.
- Sari, K. 2012. Aktivitas antioksidan, antiproliferasi sel kanker serta karakterisasi kimia fraksi aktif kayu teras surian (*Toona sinensis*) dan suren (*T. sureni*) [Disertasi]. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Sreekanth, C., Bava, S., Sreekumar, E., Anto, R. 2011. Molecular evidences for the chemosensitizing efficacy of liposomal curcumin in paclitaxel chemotherapy in mouse models of cervical cancer. *Oncogene*, 30(28): 3139-3152.
- Syahputra, G. 2014. Simulasi docking senyawa kurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim 12-lipoksigenase [Tesis]. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Tsuda, A., and Peter, G. 2015. Nanoparticles in the lung environmental exposure and drug delivery. CRC Press. Amerika Serikat. E-book. <https://onlybooks.org/nanoparticles-in-the-lung-environmental-exposure-and-drug-delivery-18241>.
- Waghmare, A.S., Grampurohit, N.D., Gadhave, M.V., Gaikwad, D.D., Jadhav, S.L. 2012. Solid lipid nanoparticle: A promising drug delivery system. *IRJP*, 4(3):100-107.
- WHO. 2014. Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice. Second edition. [Internet]. [diunduh 10 Juli 2017]. Tersedia pada [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144785/1/9789241548953\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144785/1/9789241548953_eng.pdf).